

La Educación en la Química en Argentina y en el Mundo

EL PREMIO NOBEL EN QUÍMICA 2021

La Real Academia Sueca de Ciencias ha decidido otorgar el Premio Nobel en Química 2021 a

Benjamin List y David W. C. MacMillan

Por el desarrollo de la organocatálisis

	<p><i>BENJAMIN LIST</i> Nacido en 1968 en Frankfurt, Germany. Ph.D. 1997 en Goethe University Frankfurt, Germany. Director del Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Germany.</p>
	<p><i>DAVID W.C. MACMILLAN</i> Nacido en 1968 en Bellshill, UK. Ph.D. 1996 en University of California, Irvine, USA. Professor at Princeton University, USA.</p>

SUS HERRAMIENTAS REVOLUCIONARON LA CONSTRUCCIÓN DE MOLÉCULAS

Los químicos pueden crear nuevas moléculas uniendo pequeños componentes químicos, pero controlar sustancias invisibles para que se unan de la manera deseada es difícil. Benjamin List y David MacMillan son galardonados con el Premio Nobel de Química 2021 por el desarrollo de una nueva e ingeniosa herramienta para construcción de moléculas: la organocatálisis. Sus usos incluyen la investigación de nuevos productos farmacéuticos y también han ayudado a que la química sea más ecológica.

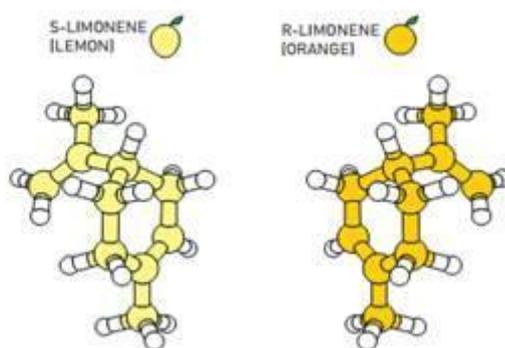
Muchas industrias y campos de investigación dependen de la capacidad de los químicos para construir moléculas nuevas y funcionales. Pueden ser cualquier cosa, desde sustancias que capturan la luz en las células solares o almacenan energía en baterías, a moléculas que pueden hacer zapatillas ligeras para correr o inhibir el progreso de enfermedades en el cuerpo.

Sin embargo, si comparamos la capacidad de la naturaleza para construir creaciones químicas con la nuestra, estamos atrapados en la Edad de Piedra. La evolución ha producido herramientas increíblemente específicas, las enzimas, para construir los complejos moleculares que dan vida a sus formas, colores y funciones. Inicialmente, cuando los químicos aislaron estas obras maestras químicas, simplemente las miraron con admiración. Los martillos y cinceles en sus propias cajas de herramientas para la construcción molecular eran contundentes y poco fiables, por lo que a menudo terminaban con muchos subproductos no deseados cuando copiaron los productos de la naturaleza.



Nuevas herramientas para una química más avanzada

Cada nueva herramienta que los químicos han agregado a su caja de herramientas ha aumentado la precisión de sus construcciones moleculares. Lenta pero segura, la química ha progresado de cincelar en piedra a algo más como artesanía fina. Esto ha sido de gran beneficio para la humanidad y varias de estas herramientas han sido galardonadas con el Premio Nobel de Química



©Johan Järnstedt/The Royal Swedish Academy of Sciences

Existen muchas moléculas en dos variantes, donde una es la imagen especular de la otra. Estas a menudo tienen efectos completamente diferentes en el cuerpo. Por

ejemplo, una versión de la molécula de limoneno tiene olor a limón, mientras que su imagen reflejada huele a naranja.

El descubrimiento, galardonado con el Premio Nobel de Química 2021, ha llevado la construcción molecular a un nivel completamente nuevo. No solo ha hecho que la química sea más ecológica, sino que también ha hecho mucho más fácil producir *moléculas asimétricas*. Durante la construcción química a menudo surge una situación en la que se pueden formar dos moléculas que, al igual que nuestras manos, son una la imagen especular de la otra. Los químicos a menudo solo quieren una de estas imágenes en espejo, especialmente cuando se producen productos farmacéuticos, pero ha sido difícil encontrar métodos eficientes para hacer esto. El concepto desarrollado por Benjamin List y David MacMillan, **organocatálisis asimétrica**, es tan simple como brillante. El hecho es que mucha gente se ha preguntado por qué no lo pensamos antes.

¿Por qué, de hecho? Esta no es una pregunta fácil de responder, pero antes de intentarlo, debemos echar un vistazo rápido de vuelta a la historia. Definiremos los términos catálisis y catalizador, y prepararemos el escenario para el Premio Nobel de Química 2021.

Los catalizadores aceleran las reacciones químicas

En el siglo XIX, cuando los químicos comenzaron a explorar las formas en que reaccionan diferentes sustancias químicas entre sí, hicieron algunos descubrimientos extraños. Por ejemplo, al poner plata en un vaso de precipitados con peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el peróxido de hidrógeno de repente comenzó a descomponerse en agua (H_2O) y oxígeno (O_2). Pero la plata, que inició el proceso, no pareció afectada por la reacción. De manera similar, una sustancia obtenida de los granos brotados podría descomponer el almidón en glucosa. En 1835, el renombrado químico sueco Jacob Berzelius comenzó a ver un patrón en esto. En el Informe anual de la Real Academia Sueca de Ciencias, que describe los últimos avances en física y química, escribe sobre una nueva "fuerza" que puede "generar actividad química". Enumeró varios ejemplos en que solo la presencia de una sustancia inició una reacción química, indicando cómo este fenómeno parecía ser considerablemente más común de lo que se pensaba anteriormente. Creía que la sustancia tenía una fuerza catalítica y llamó al fenómeno en sí mismo **catálisis**.

Los catalizadores producen plástico, perfumes y alimentos favoritos

Una gran cantidad de agua ha corrido por las pipetas de los químicos desde la época de Berzelius. Han descubierto una multitud de catalizadores que pueden descomponer moléculas o unirlos. Gracias a ellos ahora podemos extraer los miles de sustancias diferentes que usamos en nuestra vida cotidiana, como productos farmacéuticos, plásticos, perfumes y complementos alimenticios. El hecho es que se estima que el 35 por ciento del PBI total del mundo de alguna manera implica catálisis química.

En principio, todos los catalizadores descubiertos antes del año 2000 pertenecían a uno de dos grupos: eran ya sea metales o enzimas. Los

metales suelen ser excelentes catalizadores porque tienen una capacidad especial para acomodar temporalmente electrones o para proporcionarlos a otras moléculas durante un proceso químico. Esto ayuda a debilitar los enlaces entre los átomos de una molécula, de modo que los enlaces que de otro modo serían fuertes puedan romperse y puedan formarse otros nuevos.

Sin embargo, un problema con algunos catalizadores metálicos es que son muy sensibles al oxígeno y al agua. por lo que, para que funcionen, necesitan un entorno libre de oxígeno y humedad. Esto es difícil de lograr en industrias a gran escala. Además, muchos catalizadores metálicos son metales pesados, que pueden ser dañinos para el medio ambiente.

Los catalizadores de la vida funcionan con asombrosa precisión

La segunda forma de catalizador está compuesta por proteínas conocidas como enzimas. Todos los seres vivos tienen miles de enzimas diferentes que impulsan las reacciones químicas necesarias para la vida. Muchas enzimas son especialistas en catálisis asimétrica y, en principio, siempre forman una imagen especular de las dos que son posibles. También trabajan codo con codo; cuando una enzima termina con una reacción, otra se hace cargo. De esta manera, pueden construir moléculas complicadas con una precisión asombrosa, como el colesterol, la clorofila o la toxina llamada estricnina, que es una de las más complejas moléculas que conocemos (volveremos a esto).

Debido a que las enzimas son catalizadores tan eficientes, los investigadores en la década de 1990 intentaron desarrollar nuevas variantes de enzimas para impulsar las reacciones químicas que necesita la humanidad. Un grupo de investigación que trabajó en esto, tenía sede en el Instituto de Investigación Scripps en el sur de California, y era dirigido por el fallecido Carlos F. Barbas III. Benjamin List tenía un puesto postdoctoral en el grupo de investigación de Barbas cuando nació la brillante idea que condujo a uno de los descubrimientos detrás del Premio Nobel de Química de este año.

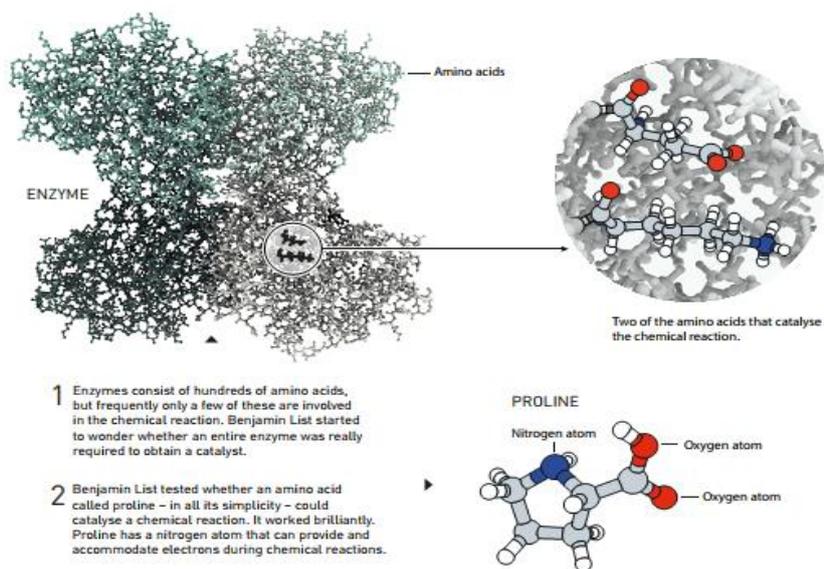
Benjamin List piensa “fuera de la caja”...

Benjamin List trabajaba con *anticuerpos catalíticos*. Normalmente, los anticuerpos se adhieren a virus extraños o bacterias en nuestro cuerpo, pero los investigadores de Scripps los rediseñaron para que pudieran impulsar reacciones. Durante su trabajo con anticuerpos catalíticos, Benjamin List comenzó a pensar en cómo trabajan las enzimas realmente. Suelen ser moléculas enormes que se construyen a partir de cientos de aminoácidos. Además de estos aminoácidos, una proporción significativa de las enzimas, también tienen metales que ayudan a impulsar los procesos químicos. Pero, y este es el punto, muchas enzimas catalizan reacciones químicas sin la ayuda de metales. En cambio, las reacciones son impulsadas por uno o unos pocos aminoácidos individuales de la enzima. La pregunta original (fuera de la caja) de Benjamin List era: ¿los aminoácidos tienen que ser parte de una enzima para catalizar una reacción química? ¿O podría un solo aminoácido, u otras moléculas simples similares, hacer el mismo trabajo?

... con un resultado revolucionario

Sabía que había investigaciones de principios de la década de 1970 en las que un aminoácido llamado prolina había sido utilizado como catalizador, pero eso fue más de 25 años antes. Seguramente, si la prolina hubiera sido realmente un catalizador, ¿alguien hubiera seguido trabajando en ello?

Esto es más o menos lo que pensaba Benjamin List; asumió que la razón por la que nadie había continuado estudiando el fenómeno era que no había funcionado particularmente bien. Sin expectativas reales, probó si la prolina podía catalizar una reacción aldólica, en la que átomos de carbono de dos moléculas diferentes son unidos entre sí. Fue un intento simple que, sorprendentemente, funcionó de inmediato.



©Johan Jarnestad, Agnes Moe/The Royal Swedish Academy of Sciences

1.- Las enzimas constan de cientos de aminoácidos, pero con frecuencia solo algunos de estos están involucrados en la reacción química. Benjamin List comenzó a preguntarse si una enzima completa era realmente requerida para obtener un catalizador.

2.- Benjamin List probó si un aminoácido llamado prolina, en toda su simplicidad, podría catalizar una reacción química. Funcionó de manera brillante. La prolina tiene un átomo de nitrógeno que puede proporcionar y acomodar electrones durante las reacciones químicas.

Benjamin List apuntó su futuro

Con sus experimentos, Benjamin List no solo demostró que la prolina es un catalizador eficiente, sino también que este aminoácido puede impulsar la catálisis asimétrica. De las dos posibles imágenes especulares, fue mucho más común que se formara una de ellas que la otra. A diferencia de los investigadores que habían probado previamente la prolina como catalizador, Benjamin List entendió el enorme potencial que podría tener. En

comparación con los metales y las enzimas, la prolina es una herramienta de ensueño para los químicos. Es una molécula muy sencilla, barata y respetuosa con el medio ambiente.

Cuando publicó su descubrimiento en febrero de 2000, List describió la catálisis asimétrica con moléculas orgánicas como un nuevo concepto con muchas oportunidades: "El diseño e investigación de estos catalizadores es uno de nuestros objetivos futuros". Sin embargo, no estaba solo en esto. En un laboratorio más al norte de California, David MacMillan también estaba trabajando hacia el mismo objetivo.

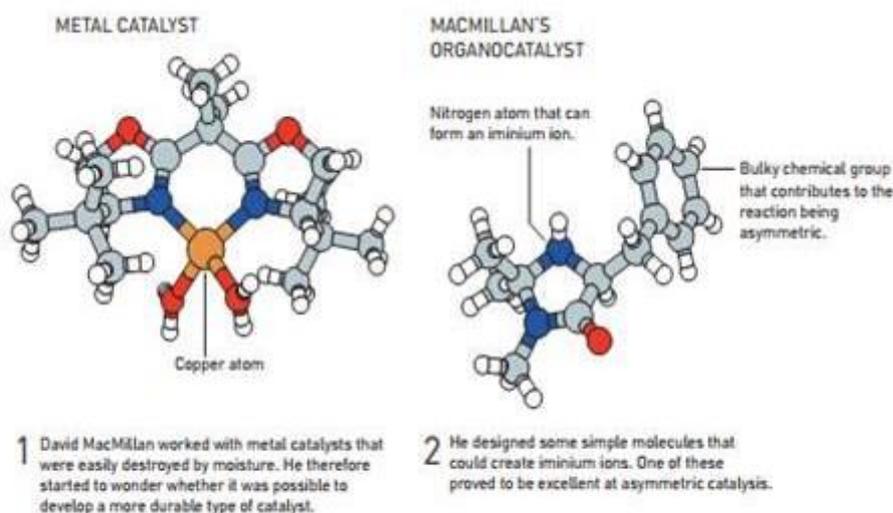
David MacMillan deja atrás los sensibles metales ...

Dos años antes, David MacMillan se había mudado de Harvard a UC Berkeley. En Harvard él había trabajado en la mejora de la catálisis asimétrica utilizando metales. Esta era un área que atraía mucha atención de los investigadores, pero David MacMillan notó que los catalizadores que se desarrollaban rara vez eran utilizados en la industria. Empezó a pensar en el por qué y asumió que los sensibles metales eran simplemente demasiado difíciles y costosos de usar. Lograr las condiciones de humedad y ausencia de oxígeno libre exigidas por algunos catalizadores metálicos es relativamente simple en un laboratorio, pero la fabricación industrial a gran escala en tales condiciones es complicada. Su conclusión fue que, si las herramientas químicas que estaba desarrollando iban a ser útiles, necesitaba repensarlas. Entonces, cuando se mudó a Berkeley, dejó atrás los metales.

... y desarrolla una forma más simple de catalizador

En cambio, David MacMillan comenzó a diseñar moléculas orgánicas simples que, al igual que los metales, podría proporcionar o acomodar electrones temporalmente. Aquí, necesitamos definir qué son *moléculas orgánicas* - en resumen, estas son las moléculas que construyen todos los seres vivos. Tienen una estructura estable de átomos de carbón. Los grupos químicos activos están unidos a esta estructura de carbono y, a menudo, contienen oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo.

Las moléculas orgánicas constan así de elementos simples y comunes, pero, dependiendo de cómo se unen, pueden tener propiedades complejas. El conocimiento de química de David MacMillan le indicaba que para que una molécula orgánica catalizara la reacción que le interesaba, necesitaba poder formar un **ion iminio**. Este contiene un átomo de nitrógeno, que tiene una afinidad inherente por los electrones. Seleccionó varias moléculas orgánicas con las propiedades adecuadas y luego probó su capacidad para conducir una **reacción de Diels-Alder**, que los químicos utilizan para construir anillos de átomos de carbono. Justo como había esperado y creído, funcionó de manera brillante. Algunas de las moléculas orgánicas también fueron excelentes en catálisis asimétrica. De dos posibles imágenes en espejo, una de ellas comprendía más del 90 por ciento del producto.



©Johan Järnstedt/The Royal Swedish Academy of Sciences

1.- David MacMillan trabajó con catalizadores metálicos que eran fácilmente destruidos por la humedad. Por lo tanto comenzó a preguntarse si era posible desarrollar un tipo de catalizador más duradero.

2.- Él diseñó algunas moléculas simples que podrían crear iones de iminio. Una de estas demostró ser excelente en catálisis asimétrica.

David MacMillan acuña el término organocatálisis

Cuando David MacMillan estuvo listo para publicar sus resultados, se dio cuenta de que el concepto de catálisis que había descubierto necesitaba un nombre. El hecho es que los investigadores habían logrado previamente catalizar reacciones químicas utilizando pequeñas moléculas orgánicas, pero estos eran ejemplos aislados y nadie se había dado cuenta de que el método podía generalizarse.

David MacMillan quería encontrar un término para describir el método para que otros investigadores entendieran que había más catalizadores orgánicos por descubrir. Su elección fue **organocatálisis**. En enero de 2000, justo antes de que Benjamin List publicara su descubrimiento, David MacMillan presentó su manuscrito para publicación en una revista científica. La introducción dice: "En este documento, presentamos una nueva estrategia para la organocatálisis que esperamos sea susceptible para una serie de transformaciones asimétricas".

El uso de la organocatálisis se ha disparado

Independientemente el uno del otro, Benjamín List y David MacMillan habían descubierto un concepto de catálisis completamente nuevo. Desde 2000, los desarrollos en esta área casi se pueden comparar con una fiebre del oro, en que List y MacMillan mantienen posiciones de liderazgo. Han diseñado multitud de organocatalizadores baratos y estables, que pueden utilizarse para impulsar una gran variedad de reacciones químicas. Los organocatalizadores no solo consisten en moléculas simples: en algunos casos, al igual que las enzimas, pueden trabajar en una especie de "cinta transportadora". Anteriormente, en los procesos de producción química era

necesario aislar y purificar cada producto intermedio, de lo contrario el volumen de subproductos sería demasiado. Esto llevaba a que parte de la sustancia se perdiera en cada paso de una construcción química. Los organocatalizadores son mucho más indulgentes ya que, con relativa frecuencia, varios pasos en un proceso de producción se pueden realizar en una secuencia ininterrumpida. Esto se llama reacción en cascada, que puede reducir el desperdicio en la fabricación de productos químicos.

La síntesis de estricnina ahora es 7.000 veces más eficiente

Un ejemplo de cómo la organocatálisis ha llevado a construcciones moleculares más eficientes es la síntesis de la molécula natural y asombrosamente compleja de estricnina. Mucha gente reconocerá la estricnina de los libros de Agatha Christie, reina de los asesinatos misteriosos. Sin embargo, para los químicos, la estricnina es como un cubo de Rubik: un desafío que desean resolver en la menor cantidad de pasos posible. Cuando la estricnina se sintetizó por primera vez, en 1952, requirió 29 reacciones químicas diferentes y solo el 0,0009 por ciento del material inicial formó estricnina. El resto se desperdició. En 2011, los investigadores pudieron utilizar organocatálisis y una reacción en cascada para construir estricnina en sólo 12 pasos, y el proceso de producción fue 7.000 veces más eficiente.

La organocatálisis es muy importante en la producción farmacéutica

La organocatálisis ha tenido un impacto significativo en la investigación farmacéutica, que con frecuencia requiere catálisis asimétrica. Hasta que los químicos pudieron realizar una catálisis asimétrica, muchos productos farmacéuticos contenían ambas imágenes especulares de una molécula; una de ellas activa, mientras que la otra a veces podía tener efectos no deseados. Un ejemplo catastrófico de esto fue el escándalo de la talidomida en los 1960's, en la que una imagen especular del producto farmacéutico talidomida causó graves deformidades en miles de embriones humanos en desarrollo.

Usando organocatálisis, los investigadores ahora pueden hacer grandes volúmenes de diferentes moléculas asimétricas. en forma relativamente simple. Por ejemplo, pueden producir artificialmente sustancias potencialmente curativas que, de lo contrario, solo pueden ser aisladas en pequeñas cantidades de plantas raras u organismos de aguas profundas.

En las empresas farmacéuticas, el método también se utiliza para agilizar la producción de productos farmacéuticos. Ejemplos de esto incluyen paroxetina, que se usa para tratar la ansiedad y la depresión, y el medicamento antiviral oseltamivir, que se usa para tratar infecciones respiratorias.

Las ideas simples suelen ser las más difíciles de imaginar.

Es posible enumerar miles de ejemplos de cómo se usa la organocatálisis, pero ¿por qué a nadie se le ocurrió antes este concepto simple, ecológico y económico para la catálisis asimétrica? Esta pregunta tiene muchas respuestas. Una es que las ideas simples son a menudo las más difíciles de imaginar. Nuestra visión está oscurecida por fuertes ideas preconcebidas

sobre cómo debería funcionar el mundo, como la idea de que solo los metales o las enzimas pueden provocar reacciones químicas. Benjamin List y David MacMillan tuvieron éxito al ver más allá de estas ideas preconcebidas para encontrar una solución ingeniosa a un problema con el que los químicos había luchado durante décadas. Los organocatalizadores están aportando, en este momento, el mayor beneficio para la humanidad.

Popular Science Background

Science Editors: Peter Brzezinski, Peter Somfai, Johan Åqvist, the Nobel Committee for Chemistry

Text: Ann Fernholm

Translator: Clare Barnes

Illustrations: ©Johan Jarnestad, Agnes Moe/The Royal Swedish Academy of Sciences

Editor: Sara Gustafsson

©The Royal Swedish Academy of Sciences

Traducción al español: Luz E. Lastres Flores